

論文の内容要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 27 号 氏名 赤下 学

論文審査担当者 主査 村山 敏典

副査 中尾 眞二

和田 隆志



学位請求論文

題 名 PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration

掲載雑誌名 *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 第 1 巻 31
平成 27 年 11 月掲載

持続的血液濾過透析 (CHDF) は、腎不全を有する重症患者のみならず、non-renal indication として高サイトカイン血症等にも用いられる。CHDF 施行中の薬物療法は、CHDF による薬物動態変動を考慮した投与設計が必要となる。ピアペネム (BIPM) は、カルバペネム系抗生物質で PK/PD 理論による分類では時間依存性に分類される。猪川らは急性腎不全でポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜を用いた CHDF 症例の BIPM の PK/PD 解析について報告しているものの、CHDF が施行される多様な腎機能患者に対する BIPM の至適レジメンを確立するには至っていない。そこで、本研究はポリスルホン (PS) 膜を用いた CHDF 施行例で多様な腎機能の患者集団を対象とし、透析濾過膜の違いによる BIPM の CL_{CHDF} の変動と至適レジメンを確立することを目的とした。

金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の承認 (2011-052) を受け、文書同意を得た患者試料中の BIPM 濃度を、HPLC を用いて定量し、コンパートメント解析及びモーメント解析を行った。至適レジメンの決定にはモンテカルロ法を用いた。

PS 膜のふるい係数は 1.00 ± 0.06 (平均 \pm SD, $n = 7$) と PMMA 膜同様に極めて高く、 CL_{CHDF} は 1.53 ± 0.10 L/hr であった。 $CL_{non-CHDF}$ は 4.82 ± 2.48 L/hr と大きな個人間変動が見られ、残存腎機能と腎外クリアランスの変動を反映すると考えられた。PK/PD ブレイクポイントは、モンテカルロ法により 300 mg 1 日 2 回投与では $1 \mu\text{g/mL}$ 、300 mg 1 日 3~4 回投与および 600 mg 1 日 2 回投与では $2 \mu\text{g/mL}$ と算出された。なかでも、300 mg を 1 日 4 回 60 分かけて投与するレジメンは PK/PD 達成率が 90.2% と最大であり、至適レジメンであると考えられた。

BIPM の CL_{CHDF} は PS 膜と PMMA 膜で変化がないこと、CHDF 施行中の BIPM の至適レジメンは 300 mg を 1 日 4 回 60 分かけての投与方法であることが明らかとなった。

以上のことから、本研究は CHDF 施行中の多様な腎機能の患者集団に対する BIPM の安全で有効な薬物療法の立案に貢献できるものであり、学位授与に値すると評価された。